

**WIRKUNG VON AKUTEN UND WIEDERHOLTEN
HALOPERIDOL-GABEN AUF DIE
HYPOPHYSEN-VORDERLAPPEN-HORMONE
UND TESTOSTERON
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN**

Ulrich Georg Ihle

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549006_0050

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hanns Hippus

WIRKUNG VON AKUTEN UND WIEDERHOLTEN
HALOPERIDOL-GABEN AUF DIE HYPOPHYSEN-
VORDERLAPPEN-HORMONE UND TESTOSTERON
BEI GESUNDEN VERSUCHSPERSONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Georg IHLE
aus
München
1978

Mit Unterstützung des SFB 51 der Deutschen Forschungsge-
meinschaft

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. O. Benkert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1978



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A EINLEITUNG

B VERSUCHSPERSONEN UND METHODEN

1. Einmalige Gabe von 5 mg Haloperidol i.m.
2. Einmalige Gabe von 1 mg Haloperidol oral
3. 6-tägige orale Haloperidolgabe

C ERGEBNISSE

1. Prolaktin (PRL)
2. Wachstumshormon (GH)
3. Luteinisierendes und Follikel-Stimulierendes Hormon (LH und FSH)
4. Thyreotropin (TSH)
5. Testosteron
6. Nebenwirkungen

D DISKUSSION

E ZUSAMMENFASSUNG

F LITERATURVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN

DA	Dopamin
FSH	Follikel-Stimulierendes-Hormon
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
HVL	Hypophysen-Vorderlappen-Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	Luteinisierendes Releasing Hormon
PIF	Prolaktin Inhibiting Faktor
PRL	Prolaktin
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreotropin
VP	Versuchsperson
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
p.o.	per os
n	Anzahl
<	kleiner als
p	Signifikanz
SA	Standardabweichung
SE	Standard Error = $\frac{SA}{\sqrt{n}}$

EINLEITUNG

Bei der systematischen Erforschung des Haloperidol-Einflusses auf die Sekretion der Hypophysen-Vorderlappen-Hormone (HVL) sind bisher Untersuchungen nach einmaliger Gabe von Haloperidol bei gesunden Versuchspersonen (VP) und bei psychiatrischen Patienten gemacht worden. Ebenso existieren Langzeit-Studien über Haloperidol bei psychiatrischem Patientengut. Es gibt aber bisher keine Untersuchung über Wirkungen auf Hypophysen-Vorderlappen-Hormone und Testosteron sowie Nebenwirkungen einer länger dauernden Haloperidol-Verabreichung bei gesunden VP. Somit bleibt die Frage offen, ob bei gesunden VP nach mehrmaliger Gabe von Haloperidol dieselben HVL-Hormon-Sekretionsänderungen auftreten wie nach einmaliger Dosis, und ob die HVL-Sekretionsmuster, wie beispielsweise der LH-Anstieg nach LH-RH Gabe oder, das Auftreten spontaner Wachstumshormon (=GH)-"Spikes", bei gesunden VP in gleicher Weise auftreten wie bei psychiatrischen Patienten. Diese beiden Fragen sind besonders für den Kliniker von Interesse, da hierdurch erstens Veränderungen im Sekretionsmuster der Hypothalamus-Hypophysen-Achse bei psychiatrischen Patienten verglichen mit gesunden Versuchspersonen, zweitens Haloperidol-bedingte Veränderungen dieses Systems aufgezeigt werden können. Die Bestimmung des Testosterons erfolgte in der Absicht,

auch ein klinisch-chemisches Korrelat zu der bereits im Tierversuch wie im klinischen Bereich festgestellten Nebenwirkung der Potenzminderung nach Neuroleptika-Gabe zu finden.

Es sollen im folgenden die bisher bekannten Regulationsmechanismen der hier untersuchten HVL-Hormone besprochen werden:

Die Prolaktin (PRL)-Sekretion unterliegt dem hemmenden Einfluß des Dopamins (DA) aus dem Hypothalamus (MEITES, 1972; KAMBERI, 1974; HORROBIN, 1975). DA dient entweder bei der Sekretion von PIF (Prolaktin Inhibiting Faktor) aus dem Hypothalamus als Transmitter (KAMBERI et al., 1970; KAMBERI, 1974) oder hat möglicherweise selbst PIF-Aktivität (FRIESEN et al., 1973; WEINER, 1975; MACLEOD, 1977). DA und DA-agonistisch wirkende Substanzen verursachen beim Menschen einen PRL-Abfall (LAL et al., 1973; LEBOVITZ et al., 1972; LEBLANC et al., 1976; MACLEOD, 1977). Nach einer Blockade dopaminerger Rezeptoren durch eine einmalige Verabreichung von Haloperidol oder anderen Neuroleptika kommt es sowohl bei Gesunden als auch bei psychiatrischen Patienten zu einem PRL-Anstieg (KLEINBERG et al., 1971; HORROBIN, 1975; des POZO et al., 1975; WURTMANN und FERNSTROM, 1976; RUBIN et al., 1976a; MELTZER et al., 1978). Wählt man geringe Haloperidol-Dosierungen, dann scheint der PRL-Anstieg bei

einer einmaligen Gabe dosisabhängig zu sein; bei höherer Dosierung (über 1mg) konnte dieser Effekt aber nicht mehr gezeigt werden (RUBIN et al., 1976a; LANGER et al., 1977). Bei einer länger dauernden Behandlung mit verschiedenen Neuroleptica steigt PRL ebenfalls an (KLEINBERG und FRANTZ, 1971; TURKINGTON, 1972; BEUMONT et al., 1974 (I,II); KOLAKOWSKA et al., 1975; WILSON et al., 1975; MELTZER und FANC, 1976; de RIVERA et al., 1976). MELTZER et al., 1978, fand einen PRL-Anstieg nur bei etwa 80% der psychiatrischen Patienten.

Das Wachstumshormon (GH) kann beim Menschen durch dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Mechanismen stimuliert werden (GOMES-SANCHEZ und KAPLAN, 1972; LIUZZI et al., 1976; WIRZ-JUSTICE et al., 1976). Beim Gesunden ändert sich die Plasma-Konzentration des Wachstumshormons nach einer einmaligen Haloperidol-Gabe von 0,25 bzw. 0,5 mg nicht (RUBIN et al., 1976a). Eine Dauerbehandlung psychiatrischer Patienten mit Neuroleptica hat keinen Einfluß auf die GH-Plasma-Konzentration (TURKINGTON, 1972; FRANTZ et al., 1972; BEUMONT et al., 1974 (II); WILSON et al., 1975). Genauso wenig scheint auch der durch die Insulin-Hypoglycämie hervorgerufene GH-Anstieg von einer länger dauernden Neuroleptica-Behandlung beeinflusst zu werden (BEUMONT et al., 1974(II); BRAMBILLA et al., 1975).

Auf der anderen Seite führen Antidepressiva wie Desmethylimipramin und Chlorimipramin sowohl bei akuter als auch bei chronischer Gabe zu einem GH-Anstieg (LAAKMANN et al., 1977; LAAKMANN et al., 1978).

Das Luteinisierende Hormon (LH) und das Follikel-Stimulierende Hormon (FSH) werden wahrscheinlich durch die Katecholamine Noradrenalin und Dopamin reguliert. In der Literatur liegen darüber widersprüchliche Aussagen vor (FUXE und HÖKFELT, 1969; KAMBERI et al., 1969; BENKERT et al., 1973; LEBLANC et al., 1976; LACHELIN et al., 1977). LH und FSH erfahren bei gesunden VP keine Änderung nach einer einmaligen Gabe von Haloperidol (RUBIN et al., 1976a). Schizophrene Patienten zeigten nach längerer Behandlung mit verschiedenen Phenothiazin-Präparaten in unterschiedlichen Dosierungen ebenfalls keine Veränderung der LH-Plasma-Konzentrationen (BEU-MONT et al., 1974 (II)). Die LH- und FSH-Plasma-Konzentrationen sanken bei schizophrenen Patienten nach 30-tägiger Haloperidol-Behandlung geringfügig, aber nicht signifikant ab (BRAMBILLA et al., 1975).

Das Thyreotropin (TSH) soll ebenfalls einer katecholaminergen Kontrolle unterliegen (NOELL et al., 1973; REFE-TOFF et al., 1974; ROBYN, 1976). TSH im Serum ändert sich bei schizophrenen Patienten nach 30-tägiger Haloperidol-Einnahme nicht (BRAMBILLA et al., 1975).

Die Testosteron-Sekretion unterliegt dem direkten Einfluß des von der Hypophyse sezernierten LH. Testosteron stieg bei gesunden VP nach einer einmaligen Gabe von Haloperidol an (RUBIN et al., 1976b). Bei schizophrenen Patienten fanden BRAMBILLA et al. (1975) eine verringerte Testosteron-Konzentration nach 30-tägiger Neuroleptica-Behandlung, während BEUMONT et al. (1974) (II) ebenfalls einen Testosteron-Abfall beschrieben, der nach Beendigung der Medikation reversibel war.

In der vorliegenden Studie wird über den Einfluß von Haloperidol auf die HVL-Hormone (PRL, GH, LH und FSH) sowie über Testosteron bei gesunden VP sowohl nach einmaliger als auch nach 6-tägiger Gabe berichtet. Ein weiterer Gegenstand der Untersuchung ist die Beobachtung des Einflusses von Haloperidol auf die TRH-induzierte PRL- und TSH-Stimulation, sowie die LH - RH bedingte LH- und FSH-Stimulation.

VERSUCHSPERSONEN UND METHODEN

Gesunde Männer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren wurden als VP ausgewählt. Sie durften vor Versuchsbeginn 4 Wochen lang keine Medikamente und 24 Stunden keinen Alkohol zu sich nehmen. Die Blutentnahmen erfolgten bei allen VP über einen Venenkatheter, der zur

Vermeidung von Gerinnseln mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wurde. Beginn der Untersuchung war 8.30 h (± 30 min) und Proben wurden 5 1/2 Stunden lang in 15-minütigen Intervallen entnommen. Einmalig bekamen 4 Versuchspersonen, jeweils 1 Stunde nach Testbeginn, 5 mg Haloperidol intramuskulär und weitere 4 VP 1 mg Haloperidol p.o. (in Tropfenform) verabreicht. Vier Stunden nach der Medikation wurde den Probanden 200 μ g TRH und 25 μ g LH-RH i.v. injiziert, worauf nochmals 2 Serum-Proben in 15-Minuten-Intervallen folgten (PICKARDT et al., 1972). 60 Minuten vor und im 30 Minuten-Abstand nach der Medikation wurden PRL und GH radioimmunologisch gemessen (v.WERDER, 1975) und 60 Minuten vor, sowie im 60-Minuten-Abstand nach der Medikation wurde TSH (ERHARDT et al., 1973) bestimmt. (Abb. 1)

Für die Dauer von 6 Tagen erhielten sechs andere Probanden Haloperidol in folgender oraler Dosierung: 2 mal 0,5 mg am 1. Tag; 4 mal 0,5 mg am 2. Tag sowie 4 mal 1 mg am 2., 4., 5. und 6. Tag. Blut wurde in gleicher Weise und zu denselben Zeiten, wie oben beschrieben, am 1. und am 7. Tag abgenommen. 4 Stunden nach der jeweils 1. Medikation erhielten die VP 200 μ g TRH und 25 μ g LH-RH i.v. Am 1. Tag bekamen die Probanden 1 Stunde nach Testbeginn orales Placebo, sowie die 1. Haloperidolgabe direkt im Anschluß an die letzte Blutentnahme.

Am 7. Tag war die letzte Haloperidol-Einnahme (1 mg) eine Stunde nach der ersten Blutentnahme. (Abb. 2)

LH und FSH (v.WERDER, 1974) wurden radioimmunologisch alle 15 Minuten bestimmt, PRL und GH alle 30 Minuten. Testosteron wurde ebenfalls radioimmunologisch (BUTENANDT et al., 1976) stündlich gemessen. Signifikanzberechnungen wurden nach Student-t-Test durchgeführt.

ERGEBNISSE:

PRL: Nach einer einmaligen Gabe von 5 mg Haloperidol i.m. steigt PRL 90 Minuten später signifikant ($p < 0,025$) an. (Tab. 3) Nach einmaliger Einnahme von 1 mg Haloperidol oral zeigt sich keine signifikante Änderung der PRL-Plasma-Konzentration. (Tab. 4) (Eine der vier VP hatte schon vorher eine hohe Basis-PRL-Konzentration). Nach der intravenösen Verabreichung von TRH, jeweils 240 Minuten nach der Haloperidol-Medikation gegeben, steigt PRL signifikant ($p < 0,025$ / $p < 0,025$) 30 Minuten später in beiden Gruppen an.

Eine 6-tägige Behandlung mit Haloperidol erzeugt eine signifikante ($p < 0,05$) PRL-Erhöhung. Darüber hinaus bewirkt 1 mg Haloperidol oral am 7. Tag einen zusätzlichen signifikanten ($p < 0,05$) PRL-Anstieg. (Tab. 5 und Abb. 6)

TRH verursacht genauso einen PRL-Anstieg vor der 6-tägigen Haloperidol-Behandlung wie danach. Der TRH-induzierte Anstieg des PRL ist nach der 6-tägigen Medikation mit Haloperidol signifikant höher als am Tag 1 nach Placebogabe. (Abb. 21)

GH: Nach einer einmaligen Gabe von Haloperidol (5 mg i.m. oder 1 mg oral) finden sich GH-Anstiege bei zwei von acht Probanden (Tab. 7 und Tab. 8). Bei fünf von sechs VP, die Haloperidol 6 Tage lang eingenommen haben, treten GH-"spikes" sowohl nach Placebogabe am 1. Tag als auch nach der 6-tägigen Behandlung am 7. Tag auf. (Tab. 9) Diese GH-"spikes" finden nicht gleichzeitig statt, variieren in ihrer Höhe und werden teilweise schon vor Haloperidol-Einnahme erreicht. Sie entsprechen wohl spontanen GH-Fluktuationen. Somit konnte weder nach einmaliger noch nach 6-tägiger Behandlung mit Haloperidol eine spezifische GH-Veränderung nachgewiesen werden. (Abb. 10)

LH, FSH: Eine signifikante Veränderung der LH- und FSH-Sekretion tritt nach 6-tägiger Haloperidol-Verabreichung nicht auf. Spontane "spikes" (NANKIN und TROEN, 1971) kommen sowohl vor, als auch nach Haloperidolgabe vor. LHRH (25 µg) bewirkt sowohl vor als auch nach Haloperidol-Behandlung einen signifikanten ($p < 0,02$) Anstieg von LH. FSH veränderte sich weder nach

Placebo noch nach Haloperidol signifikant (Tab 11-14; Abb. 15/16/21).

TSH: Weder 5 mg Haloperidol i.m. (Tab.17) noch eine 6-tägige orale Haloperidol-Einnahme (Tab. 18) beeinflussen die TSH-Sekretion (Werte zwischen 0,5 und 1,3 $\mu\text{U/ml}$). 240 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 5 mg Haloperidol verursacht 200 μg TRH eine signifikante TSH-Stimulation ($p < 0,001$), die auch ohne Haloperidol nachweisbar ist. (Abb. 21)

Testosteron: Die einwöchige Einnahme von Haloperidol beeinflusst weder die Testosteron-Konzentration noch den typischen Testosteron-Abfall am Vormittag. (Tab.19 und Abb. 20)

NEBENWIRKUNGEN:

Stärkere Müdigkeit trat lediglich bei den Versuchspersonen auf, die 5 mg Haloperidol i.m. erhalten hatten. Nach einmaliger oraler Gabe von 1 mg Haloperidol wurden keine Nebenwirkungen angegeben. Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen waren bei 2 von jenen 6 VP zu verzeichnen, die Haloperidol 6 Tage lang eingenommen hatten. Zwei andere zeigten Fröhndyskinesien am 5. Tag und ein Proband berichtete über leichte Akathisien vom 3. Tage an. Blutdruck und Pulsfrequenz wiesen weder nach einmaliger noch nach 6-tägiger Haloperidolgabe statistische Unterschiede auf.

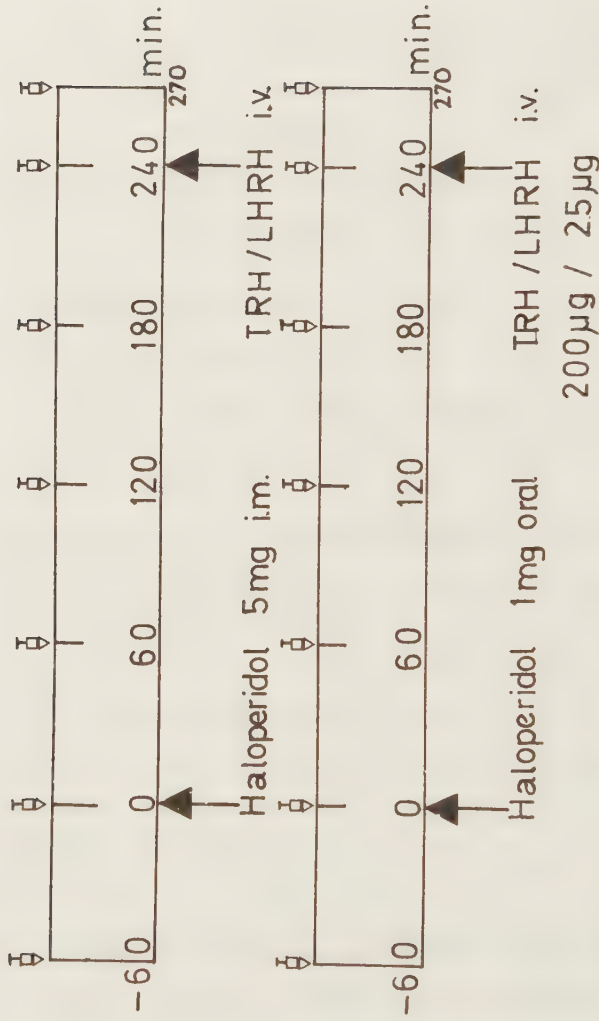


Abb. 1:

Versuchsabordnung zur Bestimmung von PRL, GH und TSH nach einer einmaligen Gabe von Haloperidol 5 mg i.m. bzw. oral 1 mg bei jeweils 4 gesunden Versuchspersonen.

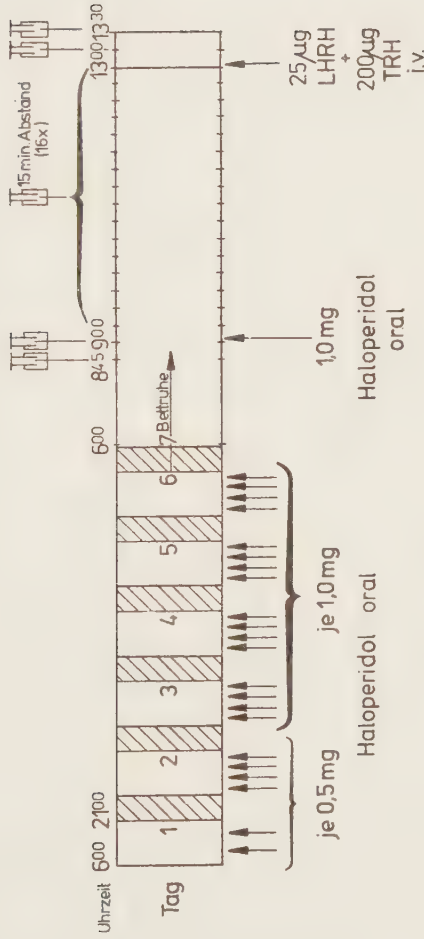


Abb. 2: Versuchsanordnung zur Bestimmung von TRH, TH, PSH, GH, Testosteron

und GH nach 6-tägiger Gabe von Haloperidol oral bei 6 gesunden Versuchspersonen.

t(min)	Z.R.	N.K.	F.S.	D.A.	$\bar{x}$	$\pm SE$
-60	176	112	343	247	220	50
0	132	93	192	179	149	23
30	217	805	338	333	423	130
60	571	1515	1831	860	1194	290
90	813	1454	1574	873	1179	196
120	771	971	1461	804	1002	159
150	820	1157	1061	697	934	106
180	747	845	840	624	764	52
210	540	639	660	499	585	39
240	603	649	682	474	602	46
270	835	678	891	520	731	84

Tab. 3:

Serum-PRL-Konzentrationen ($\mu U/ml$) vor und nach
 Gabe von 5 mg Haloperidol intramuskulär ($t = 0$)
 bei 4 Versuchspersonen. (Z.R., N.K., F.S., D.A.)
 Zum Zeitpunkt $t = 240$ wurden 200 μg TRH und 25 μg
 LHRH i.v. injiziert.

t(min)	J.L.	P.V.	C.D.	T.I.	$\bar{x}$	$\pm$ SE
-60	169	147	174	960	362	199
-30	151	96	110	935	323	204
0	90	118	100	702	262	150
30	87	12	188	633	255	128
60	104	134	123	673	258	138
90	87	112	111	668	245	141
120	81	117	102	621	230	131
150	100	115	86	675	244	144
180	87	147	72	635	235	134
210	98	140	103	624	241	128
240	90	141	79	474	190	87
270	805	592	867	2342	1152	401

Tab. 4:

Serum-PRL-Konzentrationen ($\mu\text{U/ml}$) vor und nach der Gabe von 1 mg Haloperidol oral ($t=0$) bei 4 Versuchspersonen. (J.L., P.V., C.D., T.J.)

Bei $t = 240$ wurden 200 μg TRH und 25 μg LHRH i.v. injiziert.

BASISWERTE:

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$	$\pm SE$
-15	115	148	178	176	106	180	151	14
0	104	132	157	133	112	193	139	13
60	89	127	125	107	89	136	112	8
120	67	120	108	98	88	118	100	8
180	75	108	156	90	91	114	107	12
240	86	104	151	85	101	163	115	14
255	502	748	705	517	802	638	652	50
270	368	590	566	410	568	502	501	38

HALOPERIDOLWERTE:

-15	334	299	198	246	207	197	247	24
0	319	277	196	196	187	181	226	24
60	263	250	203	213	244	194	228	11
120	266	259	166	181	311	208	232	23
180	297	306	185	249	445	234	286	37
240	313	360	204	306	432	229	307	34
255	575	891	1197	1136	1220	721	957	110
270	554	762	969	971	1169	645	845	94

Tab. 5:

Serum-PRL-Konzentrationen ($\mu\text{U/ml}$) vor (BASISWERTE) und nach 6-tägiger Haloperidolgabe (HALOPERIDOLWERTE) bei 6 Versuchspersonen. (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) Zum Zeitpunkt $t = 0$ wurden Placebo bzw. 1 mg Haloperidol oral gegeben. Bei $t = 240$ wurden 200 μg TRH und 25 μg LHRH i.v. injiziert.

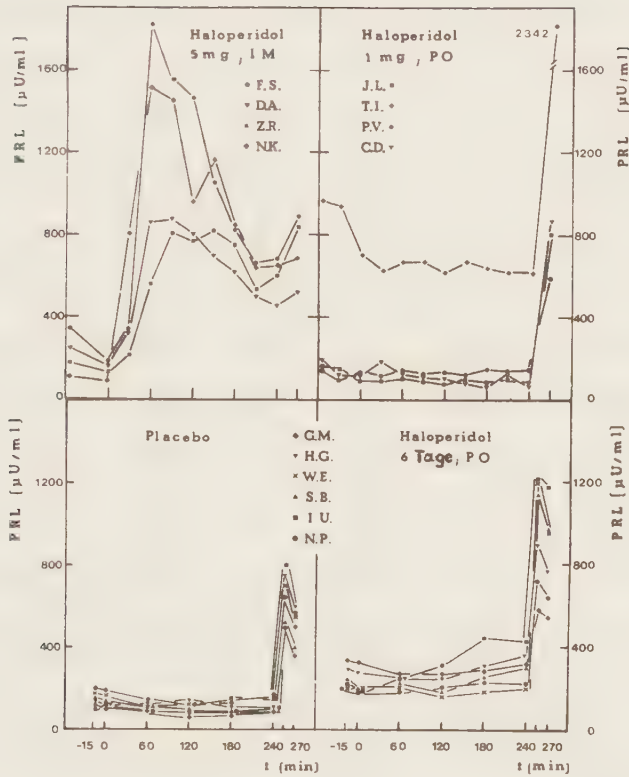


Abb. 6:

Graphische Darstellung der PRL-Werte nach einmaliger Gabe von 5 mg Haloperidol i.m. bzw. 1 mg oral bei 4 Versuchspersonen (oben) sowie vor und nach 6-tägiger Haloperidolgabe bei 6 Versuchspersonen (unten).

Zum Zeitpunkt $t = -240$ wurden 200 μ g TRH und 25 μ g IHPH i.v. injiziert.

t (min)	Z.R.	N.K.	F.S.	D.A.	$\bar{x}$	$\pm SE$
-60	0,58	0,58	0,39	0,58	0,53	0,05
0	0,58	0,58	0,36	0,58	0,52	0,06
30	0,58	0,58	0,43	0,58	0,54	0,04
60	1,14	0,58	0,38	2,16	1,01	0,40
90	1,80	0,58	0,80	11,70	3,72	2,67
120	1,62	0,58	2,36	2,88	1,86	0,50
150	0,58	0,58	0,96	3,00	1,28	0,58
180	0,58	0,58	0,61	0,66	0,61	0,02
210	0,58	0,58	0,43	0,58	0,54	0,04
240	0,58	0,58	0,36	0,58	0,52	0,06
270	0,58	0,58	0,36	0,58	0,52	0,06

Tab. 7:

Serum-GH-Konzentrationen (ng/ml) vor und nach Gabe von 5mg Haloperidol intramuskulär (t=0) bei 4 Versuchspersonen. (Z.R., N.K., F.S., D.A.)

t(min)	J.L.	P.V.	C.D.	T.I.	$\bar{x}$	$\pm_{SE}$
-60	0,3	0,6	0,3	0,3	0,4	0,1
-30	0,4	0,3	0,3	0,5	0,4	0,1
0	0,4	0,5	0,3	0,3	0,4	0,1
30	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,03
60	0,4	1,0	0,4	0,5	0,6	0,2
90	0,3	0,7	0,3	0,3	0,4	0,1
120	0,3	0,5	0,4	0,5	0,4	0,1
150	1,4	0,5	0,3	0,4	0,6	0,3
180	7,4	0,7	0,3	0,3	2,2	1,7
210	2,2	0,4	0,4	0,3	0,8	0,5
240	0,8	0,4	0,5	0,3	0,5	0,1
270	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,05

Tab. 8:

Serum-GH-Konzentrationen (ng/ml) vor und nach Gabe von 1 mg Haloperidol oral (t=0) bei 4 Versuchspersonen. (J.L., P.V., C.D., T.I.)

BASISWERTE:

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$	$\pm SE$
-15	0,4	0,5	9,6	0,5	0,3	0,9	2,0	1,5
0	2,9	0,5	4,6	0,5	0,4	0,8	1,6	0,7
60	6,7	17,8	1,4	6,6	4,5	0,8	6,3	2,5
120	0,7	1,9	1,5	5,2	2,5	0,8	2,1	0,7
180	0,7	0,5	18,7	0,4	1,0	0,8	3,7	3,0
240	0,3	0,5	3,5	0,5	0,2	0,8	0,9	0,5
255	0,4	0,5	1,7	0,2	0,3	0,8	0,7	0,2
270	0,5	0,5	1,4	0,2	0,2	0,8	0,6	0,2

HALOPERIDOLWERTE:

-15	0,3	2,5	1,1	0,2	0,2	0,9	0,9	0,3
0	7,0	14,8	1,3	9,2	0,2	0,9	5,6	2,4
60	1,9	7,4	11,7	6,3	0,3	6,7	5,7	1,7
120	0,2	1,2	2,2	0,5	1,1	0,9	1,0	0,2
180	0,2	0,5	1,1	0,5	0,5	0,9	0,6	0,1
240	0,2	0,5	1,1	0,5	0,2	0,9	0,6	0,1
255	0,2	0,5	1,4	0,5	0,4	0,9	0,6	0,2
270	0,2	0,5	1,2	0,5	0,3	0,9	0,6	0,1

Tab. 9:

GH-Serum-Konzentrationen (ng/ml) vor (BASISWERTE)
 und nach 6-tägiger Haloperidolgabe (HALOPERIDOLWERTE)
 bei 6 Versuchspersonen. (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.)
 Zum Zeitpunkt t = 0 wurden Placebo bzw. 1 mg Haloperidol
 oral gegeben.

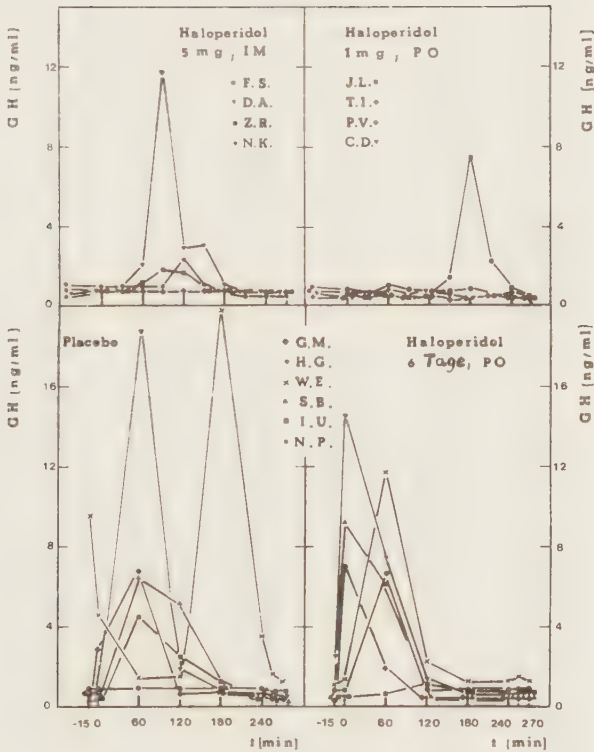


Abb. 10:

Graphische Darstellung der GH-Werte nach
 einmaliger Gabe von 5 mg Haloperidol i.m.
 bzw. 1 mg oral bei 4 Versuchspersonen (oben)
 sowie vor und nach 6-tägiger Haloperidolgabe
 bei 6 Versuchspersonen (unten).

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$
-15	1,00	1,60	2,30	1,10	1,10	1,70	1,47
0	1,00	1,30	1,85	1,00	1,00	1,30	1,24
15	0,90	1,10	1,50	0,90	0,70	1,10	1,03
30	0,80	1,10	1,70	0,90	1,30	1,40	1,20
45	0,70	1,30	1,80	0,90	1,00	1,20	1,15
60	0,50	1,10	1,50	0,70	1,00	1,40	1,03
75	0,60	1,30	1,55	0,80	0,80	1,20	1,04
90	0,50	1,10	1,40	0,70	0,80	1,20	0,95
105	0,40	2,10	1,40	0,60	0,90	1,30	1,12
120	1,10	2,10	1,60	0,70	0,80	1,20	1,25
135	1,70	2,10	1,40	0,60	0,80	1,30	1,32
150	2,10	1,70	1,40	1,30	1,00	1,20	1,45
165	2,00	1,80	2,55	1,40	0,90	1,20	1,64
180	1,55	1,60	2,00	1,20	0,85	1,30	1,42
195	1,00	2,00	2,55	1,80	0,70	1,50	1,59
210	1,10	1,90	1,95	1,70	0,95	1,10	1,45
225	0,90	1,80	2,10	1,00	0,85	1,30	1,33
240	1,00	1,80	1,80	0,90	0,90	1,30	1,28
255	6,00	9,00	4,25	3,00	3,30	2,40	4,66
270	5,50	10,40	4,95	3,40	3,90	2,50	5,11

Tab. 11:

Serum-LH-Konzentrationen (ng/ml) bei 6 Versuchspersonen (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) vor der Gabe von Haloperidol.

Zeit = 0 orale Gabe von Placebo; bei t = 240 i.v.-Gabe von 200 µg TRH und 25 µg LHRH.

t(min)	C.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$
-15	0,70	2,90	1,75	0,60	1,50	1,40	1,48
0	0,50	2,50	1,95	0,60	1,20	1,40	1,36
15	0,70	2,60	1,70	0,50	1,00	1,40	1,32
30	0,60	2,00	1,25	0,50	1,20	0,90	1,08
45	0,80	1,90	1,20	0,70	0,90	1,20	1,12
60	0,80	1,80	1,60	0,60	1,00	1,30	1,18
75	0,70	1,90	1,40	1,30	0,90	1,00	1,20
90	0,60	2,10	1,50	1,00	1,20	1,20	1,27
105	0,50	2,10	1,35	0,80	1,00	1,50	1,21
120	0,55	2,40	1,20	0,90	0,90	1,70	1,28
135	0,90	1,90	1,85	0,90	1,00	1,40	1,33
150	1,30	1,80	1,85	0,60	0,90	1,80	1,38
165	1,25	2,10	2,10	0,60	1,00	1,00	1,34
180	1,10	1,50	1,95	0,70	1,10	1,20	1,26
195	1,30	2,40	1,80	0,60	0,80	1,30	1,37
210	1,50	2,20	1,70	0,70	1,00	1,00	1,35
225	1,10	2,30	1,55	0,70	0,90	1,30	1,29
240	0,75	2,50	1,90	0,80	1,10	1,10	1,36
255	6,90	5,60	4,75	3,80	3,20	3,00	4,54
270	9,20	6,00	4,90	3,60	3,70	3,20	5,10

Tab. 12:

Serum-LH-Konzentrationen (ng/ml) bei 6 Versuchspersonen
(G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) nach 6-tägiger
Haloperidol-Gabe.

Bei t = 0 letzte orale Gabe von 1 mg Haloperidol;

bei t = 240 i.v.-Gabe von 200 µg TRH und 25 µg LHRH.

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$
-15	1,35	3,70	1,30	1,40	1,45	1,60	1,80
0	1,25	2,45	1,10	1,10	1,50	1,20	1,43
15	1,25	2,50	1,00	1,00	1,15	1,20	1,35
30	1,00	2,50	1,05	1,10	1,20	1,50	1,39
45	1,05	2,60	1,00	0,90	1,30	1,50	1,39
60	1,15	3,40	0,90	1,00	1,30	1,60	1,56
75	1,05	2,90	0,90	1,00	1,40	1,50	1,46
90	0,95	2,30	1,00	1,00	1,20	1,30	1,30
105	1,00	2,55	1,00	1,10	1,30	1,40	1,40
120	1,10	2,90	1,00	1,00	1,10	1,30	1,40
135	1,00	3,70	0,90	1,00	1,10	1,20	1,49
150	1,10	2,90	1,00	1,00	1,40	1,40	1,47
165	1,20	2,95	1,00	1,10	1,20	1,30	1,46
180	1,00	2,60	1,20	1,00	1,10	1,20	1,35
195	1,25	2,30	1,05	1,00	1,00	1,40	1,33
210	1,15	2,15	1,00	1,00	1,20	1,30	1,30
225	1,50	2,20	1,10	1,00	1,20	1,20	1,37
240	1,75	2,50	1,05	1,10	1,50	1,60	1,58
255	2,90	3,10	1,10	1,10	1,80	1,40	1,90
270	2,75	3,60	1,00	1,10	2,20	1,50	2,03

Tab. 13:

Serum-FSH-Konzentrationen (ng/ml) bei 6 Versuchspersonen (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) vor der Gabe von Haloperidol.

Bei t = 0 orale Gabe von Placebo; bei t = 240 i.v.-Gabe von 200 µg TRH und 25 µg LHRH.

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$
-15	1,50	3,00	1,15	1,10	1,50	1,50	1,63
0	1,35	2,50	0,90	1,00	1,40	1,30	1,41
15	1,40	2,30	0,90	0,90	1,35	1,20	1,34
30	1,00	2,50	1,00	1,10	1,50	1,40	1,41
45	1,05	2,30	0,90	1,10	1,40	1,30	1,34
60	1,25	2,40	0,90	0,90	1,20	1,20	1,31
75	1,10	2,40	1,00	1,00	1,25	1,30	1,34
90	1,10	2,40	0,90	0,90	1,10	1,10	1,25
105	1,00	2,30	0,90	1,10	1,30	1,30	1,32
120	1,30	2,90	0,90	1,00	1,45	1,80	1,56
135	1,15	3,15	0,90	1,00	1,35	1,50	1,51
150	1,25	2,65	0,90	0,90	1,30	1,20	1,37
165	1,15	2,70	1,00	1,00	1,20	1,20	1,38
180	1,30	2,25	0,90	1,10	1,10	1,40	1,34
195	1,30	2,50	0,90	1,30	1,10	1,30	1,40
210	1,30	2,40	0,90	1,10	1,20	1,20	1,35
225	1,20	2,30	0,90	1,00	1,30	1,30	1,33
240	1,10	2,30	1,10	1,00	1,45	1,20	1,36
255	2,15	2,75	1,10	1,20	2,20	1,80	1,87
270	2,20	3,10	1,25	1,20	1,80	1,70	1,88

Tab. 14:

Serum-FSH-Konzentrationen (ng/ml) bei 6 Versuchspersonen (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) nach 6-tägiger Haloperidol-Gabe.

Bei t = 0 letzte orale Gabe von 1 mg Haloperidol

bei t = 240 i.v.-Gabe von 200 µg TRH und 25 µg LHRH.

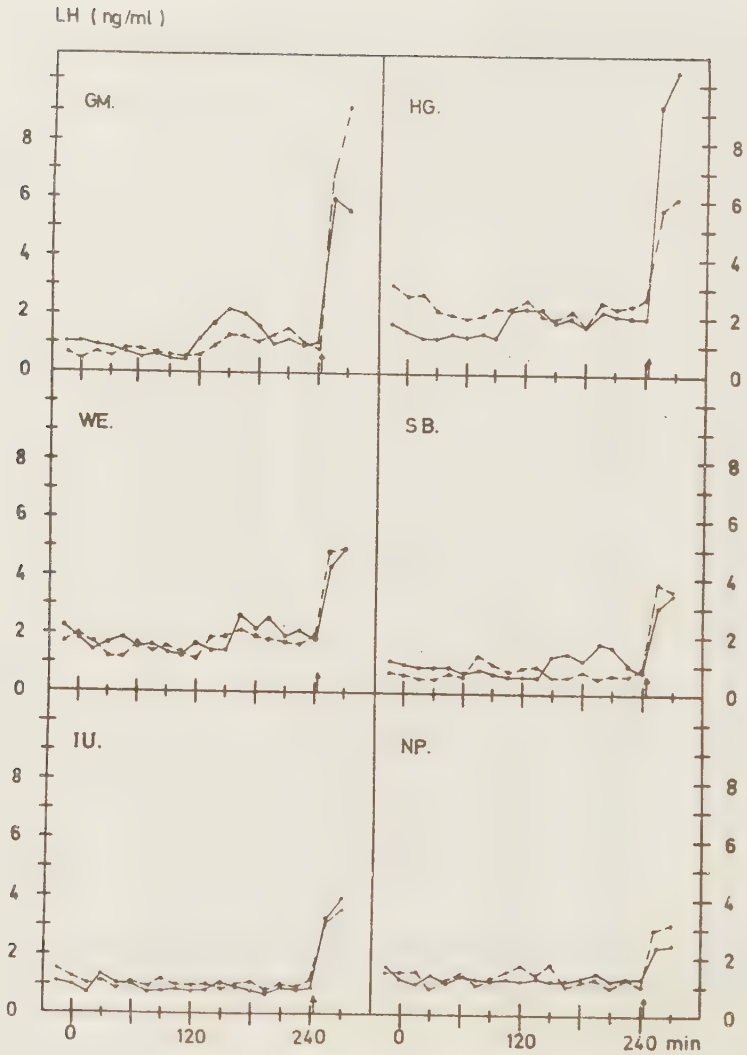


Abb. 15: LH-Plasma-Konzentration bei 6 Vp vor und nach 6tägiger Haloperidol-Einnahme bei 6 Vp. Die Blutabnahmen erfolgten in 15 min Abständen über 240 min. Durchgezogene Linie: LH-Basiswerte; gestrichelte Linie: LH-Werte nach Haloperidol. Nach der Blutentnahme zum Zeitpunkt "240" wurden 25 µg LHRH und 200 µg TRH injiziert (↑).

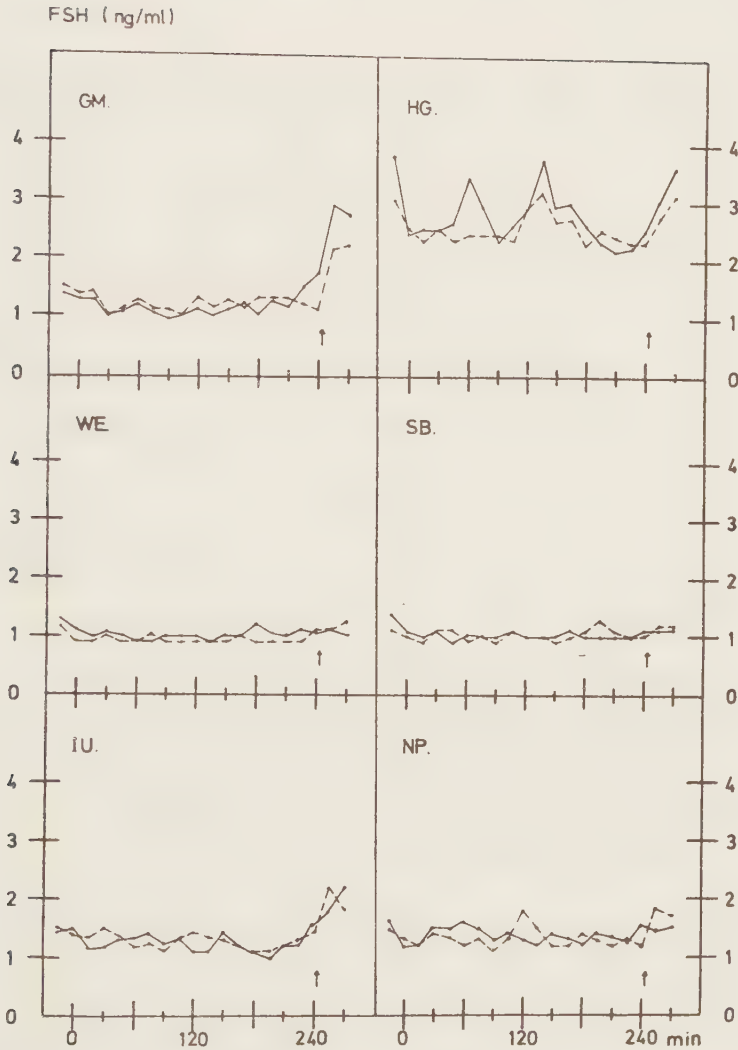


Abb. 16. FSH-Plasma-Konzentration vor und nach 6tägiger Haloperidol-Einnahme bei 6 Vp. Die Blutabnahmen erfolgten in 15 min Abständen über 240 min. Durchgezogene Linie: FSH-Basiswerte; gestrichelte Linie: FSH-Werte nach Haloperidol. Nach der Blutabnahme zum Zeitpunkt "240" wurden 25 µg LHRH und 200 µg TRH injiziert (↑)..

t(min)	Z.R.	N.K.	F.S.	D.A.	$\bar{x}$	$\pm SE$
0	1,2	0,8	1,4	1,0	1,1	0,1
60	1,5	0,9	1,1	0,9	1,1	0,1
120	1,3	0,8	1,5	1,0	1,2	0,2
180	0,8	1,0	1,3	1,9	1,3	0,2
240	0,8	0,8	1,2	1,3	1,0	0,1
270	6,2	5,5	9,9	12,1	8,4	0,6

Tab. 17:

Serum-TSH-Konzentrationen ($\mu U/ml$) vor und nach
 Gabe von 5 mg Haloperidol intramuskulär ($t=0$)
 bei 4 Versuchspersonen. (Z.R., N.K., F.S., D.A.)
 Zum Zeitpunkt $t = 240$ wurden 200 μg TRH und
 25 μg LHRH i.v. injiziert.

BASISWERTE:

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$	$\pm SE$
-15	0,8	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
0	0,6	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
60	0,6	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
120	0,6	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
180	0,6	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
240	0,6	1,0	0,3	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
255	4,6	6,1	1,8	3,9	3,6	7,0	4,5	0,8
270	3,9	6,1	1,7	3,7	3,3	8,4	4,5	0,9

HALOPERIDOLWERTE:

-15	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
0	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
60	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
120	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
180	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
240	1,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,1
255	4,1	5,4	2,1	3,4	3,8	7,7	4,4	0,8
270	3,9	5,9	2,3	3,3	3,7	8,3	4,6	0,9

Tab. 18:

Serum-TSH-Konzentrationen (uU/ml) bei 6 Versuchspersonen (G.M., H.G., W.E., S.B., I.U., N.P.) vor (BASISWERTE) und nach 6-tägiger Haloperidol-Gabe (HALOPERIDOLWERTE).

Zeit = 0 Gabe von Placebo bzw. 1 mg Haloperidol oral;

bei t = 240 wurden 200 µg TRH und 25 µg LHRH i.v. injiziert.

BASISWERTE:

t(min)	G.M.	H.G.	W.E.	S.B.	I.U.	N.P.	$\bar{x}$	$\pm$ SE
-15	1045	1120	587	909	464	675	800	108
0	1029	816	494	880	379	526	687	104
60	1080	746	499	856	392	557	688	104
120	854	805	629	677	270	499	622	87
180	806	803	490	611	277	450	573	86
240	838	851	496	730	168	438	587	110

HALOPERIDOLWERTE:

-15	902	1253	410	891	688	480	771	127
0	814	1166	429	862	706	507	748	109
60	696	1224	419	611	474	453	646	123
120	730	1321	394	728	408	413	664	145
180	758	1102	408	694	314	320	600	127
240	755	1154	394	685	275	278	590	140

Tab. 19:

Testosteron-Konzentrationen (ng/100 ml) vor
(BASISWERTE) und nach 6-tägiger Haloperidol-Gabe
(HALOPERIDOLWERTE) bei 6 Versuchspersonen (G.M., H.G.,
W.E., S.B., I.U., N.P.)

Zum Zeitpunkt t = 0 wurden Placebo bzw. 1 mg Haloperidol
oral gegeben.

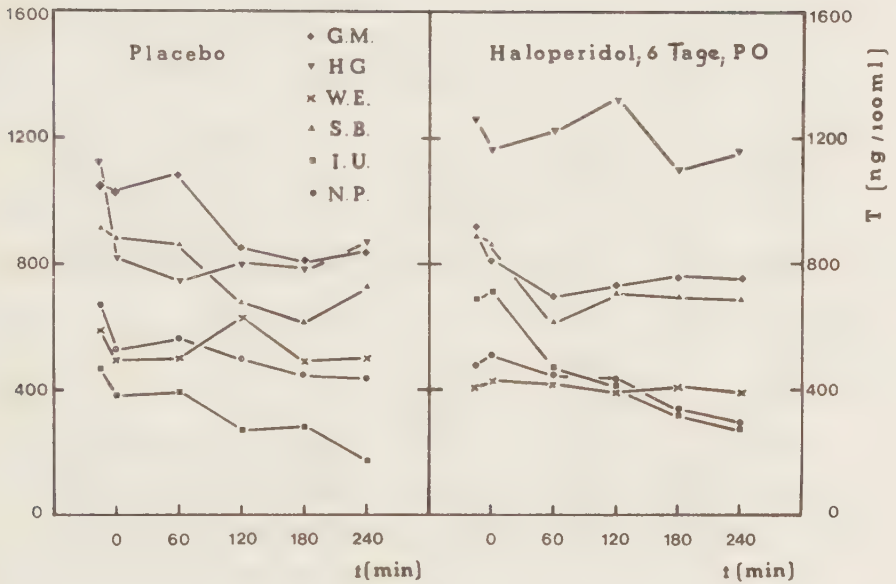


Abb. 20:

Graphische Darstellung der Plasma-Testosteron-Werte von 6 Versuchspersonen vor und nach 6-tägiger oraler Haloperidol-Gabe.

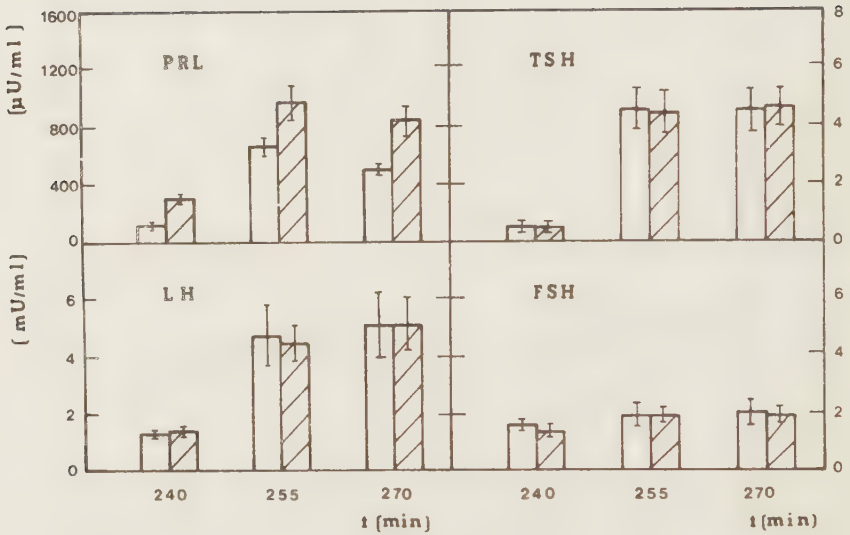


Abb. 21:

Schematische Darstellung des Verhaltens von PRL, TSH, LH und FSH nach i.v. Injektion von 200 μg TRH und 25 μg LHRH zum Zeitpunkt $t = 240$ ohne Medikation (weiß) und nach 6-tägiger Haloperidol-Gabe (schraffiert) bei 6 Versuchspersonen jeweils zu den Zeitpunkten $t = 240, 255$ und 270 min.

DISKUSSION:

Obwohl eine einmalige orale Gabe von 1 mg Haloperidol keine signifikante PRL-Veränderung hervorruft, kann mit derselben Dosis nach 6-tägiger Vorbehandlung mit Haloperidol ein PRL-Anstieg bewirkt werden. Im Vergleich zum PRL-Anstieg nach 5 mg Haloperidol i.m. handelt es sich allerdings um einen relativ geringen Anstieg, sodaß hier die in der Literatur beschriebene unterschiedliche PRL-Stimulation durch verschiedene Dosierungen und Verabreichungsmethoden von Haloperidol bestätigt wird (RUBIN et al., 1976a; LANGER et al., 1977). Der TRH-bedingte PRL-Anstieg ist bei allen Probanden unter Haloperidol nachweisbar. Nach einer Woche täglicher Haloperidoleinnahme kommt es bei erhöhten PRL-Basalwerten zu einem signifikant höheren TRH-bedingten PRL-Stimulus als vor der Haloperidolgabe.

Da weder nach einmaliger noch nach 6-tägiger Haloperidol-Behandlung eine spezifische Veränderung in der GH-Sekretion bei gesunden VP gezeigt werden konnte, werden andere Ergebnisse bestätigt, die ebenfalls keinen Einfluß von Haloperidol auf GH fanden (FRANTZ et al., 1972; BEUMONT et al., 1974(II); WILSON et al., 1975; BRAMBILLA et al., 1975; RUBIN et al., 1976a). Eine Änderung im GH-Sekretionsmuster kann durch die Haloperidol-bedingte dopaminerge Rezeptor-Blockade nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von BRAMBILLA et al. (1975), der einen signifikanten Abfall von LH und FSH nach 30-tägiger Haloperidol-Therapie beschrieben hatte, fand sich keine LH- und FSH-Veränderung bei gesunden Probanden nach 6-tägiger Haloperidol-Einnahme. Hinweisend auf die ungestörte LH-Sekretion ist der durch Haloperidol unbeeinflusst gebliebene LH-RH Stimulus auf LH. Für diese These spricht weiterhin die durch Haloperidol nicht veränderte episodische Sekretion von LH (NANKIN und TROEN, 1971).

Haloperidol hat weder bei einmaliger Gabe in hoher Dosierung noch nach 6-tägiger Gabe in niedriger Dosierung bei gesunden VP einen Einfluß auf die basale TSH-Sekretion. Auch die TRH-induzierte Stimulierbarkeit von TSH wird durch Haloperidol nicht beeinflusst. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen, die BRAMBILLA et al. (1975) bei psychiatrischen Patienten beschrieben hat.

Obwohl RUBIN et al. (1976b) einen Anstieg der Testosteron-Plasma-Konzentration nach einmaliger Gabe von Haloperidol zeigte, konnte bei einer 6-tägigen Haloperidol-Einnahme keine Testosteron-Änderung beobachtet werden. Dieser Befund wird durch die unveränderte LH-Sekretion zusätzlich gestützt.

Bezüglich der anfangs gestellten Frage der HVL-Hormon-Sekretionsbeeinflussung durch 6-tägige Haloperidol-Einnahme, läßt sich an den hier vorgestellten Ergebnissen zeigen, daß eine einmalige orale Haloperidol-Gabe von 1 mg allein keine PRL-Veränderung hervorruft, wo hingegen eine zusätzliche orale Gabe von 1 mg, nach 6-tägiger Behandlung verabreicht, eine signifikante PRL-Erhöhung bewirkt. Hier wirkt sich möglicherweise ein kumulativer Effekt der 6-tägigen Einnahme aus. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen gesunden VP und psychiatrischen Patienten ließen sich nicht aufzeigen.

ZUSAMMENFASSUNG:

1. Eine einmalige Injektion von 5 mg Haloperidol i.m. (n = 4) führt bei gesunden VP zu einer signifikanten PRL-Stimulation.
2. 6-tägige orale Behandlung mit Haloperidol (n = 6) bewirkt einen schwächeren, aber ebenfalls signifikanten PRL-Anstieg.
3. Nach einer einmaligen oralen Gabe von 1 mg Haloperidol kann keine PRL-Stimulation beobachtet werden. Der fehlende Anstieg ist zwar wegen der niedrigen Dosierung zu erwarten gewesen. Wird hingegen 1 mg Haloperidol oral nach einer 6-tägigen Behandlung mit Haloperidol gegeben, steigt PRL leicht, aber signifikant an: Dieses Ergebnis ist möglicherweise auf einen kumulativen Effekt durch die vorausgegangene 6-tägige Haloperidol-Gabe zurückzuführen.
4. Mit TRH kann man sowohl nach einmaliger als auch nach 6-tägiger Haloperidol-Behandlung eine zusätzliche PRL-Stimulation auslösen.
5. Wachstumshormon (GH), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH), Thyreotropin (TSH) und Testosteron werden bei gesunden Probanden durch Haloperidol nicht verändert. Die klin. Erscheinung der potenzhemmenden Nebenwirkung ist somit nicht über einen Testosteron-Abfall erklärbar.

Da LH sich nicht verändert, ist eine Testosteron-Plasma-Konzentrationsänderung auch nicht zu erwarten.

All diese Ergebnisse stehen im Einklang mit jener Literatur, die bisher über psychiatrische Patienten veröffentlicht worden ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BENKERT, O., LAAKMANN, G., SOUVATZOGLOU, A.,
v.WERDER, K.:
Missing indicator function of growth hormone
and luteinizing hormone blood levels for dopamine
and seotonin concentration in the human brain.
J. Neural. Transm. 24, 291-299 (1973)
2. BRAMBILLA, F., GUERRINI, A., GUASTALLA, A.,
ROVERE, C., RIGGI, F.:
Neuroendocrine effects of haloperidol therapy
in chronic schizophrenia. Psychopharmacologia 44,
17-22 (1975)
3. BEUMONT, P.J.V., GELDER, M.G., FRIESEN, H.G.,
HARRIS, G.H., Mac-KINNON, P.C.B., MANDELBROTE, B.M.,
WILES, D.H.:
The effects of phenothiazines on endocrine function:
I. Brit.J. Psychiat. 124, 413-419 (1974)
4. BEUMONT, P.J.V., GELDER, M.G., FRIESEN, H.G.,
HARRIS, G.H., Mac-KINNON, P.C.B., MANDELBROTE, B.M.,
WILES, D.H.:
The effects of phenothiazines on endocrine function:
II. 124, 420-430 (1974)
5. BUTENANDT, O., EDER, R., WOHLFARTH, K., BIDLING-
MAIER, F., KNORR, F.:
Mean 24 hour growth hormone and testosterone con-
centrations in relation to pubertal growth spurt
in boys with normal or delayed puberty. Europ. J.
Pediat. 122, 85-92 (1976)
6. EHRHARDT, F., MARSCHNER, I., PICKARDT, R.C.,
SCRIBA, P.C.:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmuno-
logischen Thyreotropin-Bestimmung. Z. Klin. Chem.
11, 381-387 (1973)
7. FRANTZ, A.G., KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., SUH, H.K.:
Effects of neuroleptics on the secretion of pro-
lactin and growth hormone.
In: Endocrinology (SCOW, R.O., Ed.) pp. 144-149,
Amsterdam: Excerpta Medica 1972
8. FRIESEN, H., TOLIS, G., SHIN, R., HWANG, P.:
Studies on human prolactin: Chemistry, radioreceptor
assay and clinical significance. In: Human Prolactin.
(PASTEELS, J.L., ROBYN, C., Ed.)
Amsterdam: Excerpta Medica 1973

9. FUXE, K., HÖKFELT, T.:
Catecholamines in the hypothalamus and the
pituitary gland. In: Frontiers in Neuroendocri-
nology (GANONG, W.F. MARTINE, L., Ed.) pp.47-96,
New York: Oxford University Press 1969
10. GOMEZ-SANCHEZ, C., KAPLAN, N.M.:
Apparent Inadequacy of L-Dopa stimulation as a
clinical test of growth hormone release.
J. Endocr. Metab. 34, 1105-1107 (1972)
11. HORROBIN, D.F.:
Prolactin 1975. Montreal: Eden Press 1975
12. KAMBERI, I.A., MICAL, R.S., PORTER, J.C.:
Luteinizing hormone-releasing activity in hypo-
physeal stalk blood and elevation by dopamine.
Science 166, 388-390 (1969)
13. KAMBERI, I.A., MICAL, R.S., PORTER, J.C.:
Prolactin-inhibiting activity in hypophyseal
stalk blood and elevation by dopamine.
Experientia 26, 1150 (1970)
14. KAMBERI, I.A.:
Brain neurotransmitters and their interaction with
the hypothalamo-pituitary-gonadal principles.
Adv. Bioscienc. 15, 249-270 (1974)
15. KLEINBERG, L., NOEL, L., FRANTZ, A.G.:
Chlorpromazine stimulation and L-Dopa suppression
of plasma prolactin in men. J.Clin. Endocr. 33,
873 (1971)
16. KLEINBERG, D.L., FRANTZ, A.G.:
Human Prolactin: Measurement in plasma by in
vitro bioassay. J. Clin. Invest. 50, 1557-1568
(1971)
17. KOLAKOWSKA, T., WILES, D.H., McNEILLY, A.S.,
GELDER, M.G.:
Correlation between plasma levels of prolactin
and chlorpromazine in psychiatric patients.
Psychological Medicine 5, 214-216 (1975)
18. LAAKMANN, G., SCHUMACHER, G., BERKERT, O.,
v. WERDER, K.:
Stimulation of growth hormone secretion by desimi-
pramin and chlorimipramin in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 44, 1010-1013 (1977)

19. LAAKMANN, G., BENKERT, O., NEULINGER, E.,
v. WERDER, K., ERHARDT, F.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen
Hormonsekretion nach akuter und chronischer Gabe
von Desimipramin. *Arzneim.-Forsch. Drug Research* 1978
20. LACHELIN, G.G.L., LEBLANC, H., YEN? S.S.C.:
The inhibitory effect on dopamine agonists on LH
release in women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 44,
728-732 (1977)
21. LAL, S., De la VEGA, C.E., SOURKES, T.L., FRIESEN,
H.G.:
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin,
luteinizing hormone and follicle-stimulation hor-
mone levels in human serum. *J.Clin. Endocr. Metab.*
37, 714 (1973)
22. LANGER, G., SACHAR, E.J., GRUEN, P.H.:
Prolactin response to neuroleptic drugs in normal
and schizophrenic subjects. Presented at the
NCDEU Annual Meetin, Key Biscayne, May 1977
23. LEBLANC, H., LACHELIN, G.C.L., ABU-FADIL, S., YEN,
S.S.C.:
Effects of dopamine infusion on pituitary hormone
secretion in humans.
J. Clin. Endocr. Metab. 43, 668-674 (1976)
24. LEBOVITZ, H.E., BOYD, A.E. III, FELDMAN, J.M.:
In: *Endocrinology* (SCOW, R.O., EBLING, F.I.G.,
HENDERSON, I.W., Ed.) *Excerpta Medica* 1972
25. MacLEOD, R.M.:
Influence of dopamine, serotonin and their anta-
gonists on prolactin secretion.
Prog. repr. Biol. 2, 54-68 (1977)
26. LIUZZI, A., PANERAI, A.E., CHIODINI, PG., SECCHI,
C., COCCHI, D., BOTALLA, L., SILVESTRINI, F.,
MÜLLER, E.E.:
Neuroendocrine control of growth hormone secretion.
Experimental and clinical studies.
In: *Growth Hormone and related peptides.* (PECILE, A.,
MÜLLER, E.E., Ed.), pp 236-251, Amsterdam-Oxford:
Excerpta Medica 1976
27. MEITES, J.:
Hypothalamic control of prolactin secretion. In:
Lactogenic hormones. (WALSTENHOLME, G.E.W.,
KNIGHT, J., Ed.)
Edinburgh-London: Churchill Livingstone 1972

28. MELTZER, H.Y., FANG, V.S.:
Serum prolactin levels in schizophrenic effect of antipsychotic drugs: A preliminary report. In: Hormones, Behavior and Psychopharmacology. (SACHAR, E.J., Ed.) pp 177-191 Raven Press 1976
29. MELTZER, H.Y., GOODE, D.J., FANG, V.S.:
The effect of psychotropic drugs on endocrine function I. Neuroleptics, Precursors and Agonists, Psychopharmacology. A Generation of Progress. (LIPTON, M.A., DIMASCIO, A., KILLAM, K.F., Ed.) New York: Raven Press 1978
30. NANKIN, H.R., TROEN, P.:
Repetitive luteinizing hormone elevation in serum of normal men. J. Clin. Endocr. 33, 558, 705 - 710 (1971)
31. NOEL, G.L., SUH, H.K., FRANTZ, A.G.:
L-Dopa suppression of TRH stimulated prolactin in man. J. Clin. Endocr. 36, 1255-1258 (1973)
32. PICKARDT, C.R., GEIGER, W., FAHLBUSCH, R., SCRIBA, P.C.:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern. Klin. Wschr. 50, 42-52
33. Bel POZO, E., FLÜCKIGER, E., LANCRANJAN, I.:
Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs. (SALGADO, A.L., FERNANDES-DURANGO, R., LOPEZ del CAMPO, J.G., Ed.) pp 137-150. Amsterdam-Oxford: Excerpta Medica 1975
34. REFETOFF, S., FANG, V.S., RAPOPORT, B., FRIESEN, H.G.:
Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man: Effects of L-Dopa, TRH and thyroid hormone in various combinations. J. Clin. Endocr. Metab. 38, 450-457 (1974)
35. De RIVERA, L., LAL, S., ETTIGI, P., HONTELA, S., MULLER, H.F., FRIESEN, H.G.:
Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. Clin. Endocr. 5, 273-282 (1976)
36. ROBYN, C.:
Interrelations between prolactin and the hypothalamo-hypophysio-thyroid axis: a review. In: Basic applications and clinical uses of hypothalamine hormones. (SALGADO, A.L., FERNANDES-DURANGO, R., LOPEZ del CAMPO, J.G., Ed.) pp 319-342. Amsterdam-Oxford: Excerpta Medica 1976

37. RUBIN, R.T., POLAND, R.E., O'CONNOR, D.,
GOUIN, P.R., TOWER, B.B.:
Selective neuroendocrine effects of low-dose
haloperidol in normal adult men. Psychopharmacology 47, 135-140 (1976a)
38. RUBIN, R.T., POLAND, R.E., TOWER, B.B.:
Prolactin-related testosterone secretion in
normal adult men. J. Clin. Endocr. 42, 112-116
(1976b)
39. TURKINGTON, R.W.:
Prolactin secretion in patients treated with
various drugs. Arch. intern. Med. 130, 349-354 (1972)
40. WEINER, R.I.:
Role of brain catecholamines in the control of LH
and prolactin secretion. In: Hypothalamic Hormones
(MOTTA, M., CROSSIGNANI, P.G., MARTINI, L., Ed.)
pp. 249-253, London-New York-San Francisco:
Academic Press 1975
41. v. WERDER, K.:
Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen. München: Urban & Schwarzenberg 1975
42. WILSON, R.G., HAMILTON, J.R., BOYD, W.D., FORREST,
A.P.M., COLE, E.N., BOYNS, A.R., GRIFFITHS, K.:
The effect of long term phenothiazine therapy on
plasma prolactin. Brit. J. Psychiat. 127, 71-74
(1975)
43. WIRZ-JUSTICE, A., PÜHRINGER, W., LACOSTE, V.,
GRAW, P., GASTPAR, M.:
Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects: An interdisciplinary precursor loading study.
Pharmacopsychiat. 9, 277-288 (1976)
44. WURTMAN, R.J., FERNSTROM, J.D.:
Neuroendocrine effects of psychotropic drugs.
In Hormones, Behavior and Psychopathology.
(SACHAR, E.J., Ed.) pp. 145-151. New York:
Raven Press 1976

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. O. Benkert herzlich. In gleicher Weise bin ich den Herren Prof. Dr. A. Butenandt, Prof. Dr. Bidlingmaier, Priv.-Doz. Dr. K. von Werder, Dr. Markianos sowie Herrn Dr. G. Laakmann für die Unterstützung meiner Arbeit zu Dank verpflichtet. Bei der Betreuung der Probanden stand mir Herr Neulinger in dankenswerter Weise zur Seite.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Übernahme des Koreferats.

LEBENS LAUF

Name: Ulrich Georg IHLE

geb.: 23.6.1950

Geburtsort: München

Familienstand: verheiratet seit 1975

Vater: Richard IHLE, Bankprok. i.R.

Mutter: Rosina IHLE, geb. Endraß

Schulbildung: 1956 - 1960 Volksschule
1960 - 1969 Max-Planck-Gymnasium
München
1969 Reifeprüfung
1969 - 1971 Studium der Pharmazie
mit Praktikum in der Ludwigs-Apotheke
München
1971 Pharmazeutisches Vorexamen
1971 - 1977 Studium der Humanmedizin
an der LMU München
1977 Staatsexamen und Approbation
Seit 1.11.1977 als Stabsarzt in der
LwSanStaffel Freising tätig

